



ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT

42

52

Klasse: 30 f, 8

51

Int.Cl.: A 61 k 17/00

19

OE PATENTSCHRIFT

11

Nr. 317 418

73

Patentinhaber:

BRIGITTE PANHOFFER IN WIEN

54

Gegenstand:

Verfahren zur Herstellung von intravenös beim Menschen
anwendbarem Humanalbumin aus menschlichen Placenten

61

Zusatz zu Patent Nr.:

62

Ausscheidung aus:

22 21

Angemeldet am:

16. Juni 1972, 5227/72

23

Ausstellungspriorität:

33 32 31

Unionspriorität:

42

Beginn der Patentdauer: 15. Dezember 1973

Längste mögliche Dauer:

45

Ausgegeben am:

25. August 1974

72

Erfinder:

60

Abhängigkeit:

56

Druckschriften, die zur Abgrenzung vom Stand der Technik in Betracht gezogen wurden:

DT-OS

1 925 375

OE 317 418

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von intravenös beim Menschen anwendbarem Humanalbumin aus menschlichen Placenten unter Verwendung von Kationenaustauschern.

Placenten stellen eine leicht zugängliche und billige Quelle für menschliche Proteine dar. Sie werden vielfach als Ausgangsmaterial für die Herstellung von menschlichen Gammaglobulinen, die intramuskulär verabreicht werden, verwendet. Bis jetzt war es jedoch schwierig, die ausschließlich für intravenöse Anwendung in Betracht kommende Albuminfraktion der Placentaproteine in einer Form zu gewinnen, die völlige qualitative Gleichwertigkeit mit dem aus venösem Blutplasma gewonnenen Humanalbumin sicherstellt.

Die bis jetzt bekannten Verfahrensschritte zur Herstellung von Humanalbumin aus menschlichen Placenten, das zur intravenösen Verabreichung an Menschen geeignet ist, durch Fällung des Albumins mit Neutralsalz oder mit Alkohol aus Placentahomogenat ohne entsprechende Behandlung mit Kationenaustauschern zeigten insbesondere den Nachteil, daß solche Albuminpräparationen einen "Schockfaktor" enthielten, der bei Patienten Symptome eines schockartigen Geschehens mit insbesondere Blutdruckabfall hervorruft. Dieser Schockfaktor wurde im Tierexperiment in geeigneter Weise am Hund und an Primaten nachgewiesen.

Aufgabe der Erfindung ist nun die Schaffung eines Verfahrens zur Herstellung von Humanalbumin aus Placenten, das insbesondere durch die Entfernung des Schockfaktors reaktionsfrei intravenös am Menschen applizierbar ist. Gemäß der Erfindung ist das Verfahren dadurch gekennzeichnet, daß man das aus Placentahomogenat mittels Fällung insbesondere aus alkoholischer Lösung gewonnene und wässrig gelöste Rohalbumin über einen stark sauren Kationenaustauscher, der mit einem höchstens 0,15 molaren Puffer mit einem p_H -Wert von höchstens 2,5 äquilibriert ist, führt und die erhaltene Albuminlösung in bekannter Weise konzentriert, sterilfiltriert und bei 60°C 10 h zur Ausschaltung der Infektiosität von allenfalls enthaltendem Hepatitisvirus hitzeinaktiviert. Dieses so gewonnene Albumin zeigt im Hundeversuch – im Gegensatz zum als Ausgangsmaterial dienenden Rohalbumin – keine Symptome des Schockfaktors und weist elektrophoretisch und sedimentationsanalytisch keine Denaturierungen auf.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird an Hand eines Beispiels näher erläutert.

Beispiel: Menschliche Placenten werden homogenisiert und mit einer 0,9%igen Natriumchloridlösung extrahiert. Diese Lösung enthält die löslichen Placentaproteine. Zur Darstellung der Albuminfraktion wird eine der üblichen Fällungsmethoden verwendet. Nach Fällung der Globuline in 30%iger alkoholischer Lösung wird die Albuminfraktion in 40%iger alkoholischer Lösung bei einem p_H -Wert von 4,8 und -5°C gefällt. Das Präzipitat ist das unreine, den Schockfaktor enthaltende Rohalbumin, welches lyophilisiert wird. Das Placentarohalbumin wird in einem 0,1 molaren Citratpuffer, $p_H = 2,2$, gelöst und mit einem stark sauren Kationenaustauscher auf der Basis eines kernsulfonierten Polystyrolharzes (DOWEX 50 W X 8 200/400 Maschen, der Fa. Dow Chemical Co., USA) vermischt. Das Gemisch wird 4 h bei etwa 20°C gerührt und die nicht an den Ionenaustauscher gebundene Fraktion mittels einer Nutsche entfernt. Diese Fraktion enthält das schockfaktorfreie Albumin. Dieses wird nach einem üblichen Verfahren konzentriert und sowie venös gewonnenes Humanalbumin sterilfiltriert und dem 10stündigen Hitzeinaktivierungsverfahren bei 60°C zur Ausschaltung der Infektiosität von allenfalls enthaltenem Hepatitisvirus unterzogen.

PATENTANSPRUCH:

Verfahren zur Herstellung von intravenös beim Menschen anwendbarem Humanalbumin aus menschlichen Placenten, unter Verwendung von Kationenaustauschern, dadurch gekennzeichnet, daß man das aus Placentenhomogenat mittels Fällung insbesondere aus alkoholischer Lösung gewonnene und wässrig gelöste Rohalbumin über einen stark sauren Kationenaustauscher, der mit einem höchstens 0,15 molaren Puffer mit einem p_H -Wert von höchstens 2,5 äquilibriert ist, führt und die erhaltene Albuminlösung in bekannter Weise konzentriert, sterilfiltriert und bei 60°C 10 h zur Ausschaltung der Infektiosität von allenfalls enthaltenem Hepatitisvirus hitzeinaktiviert.